

Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 19 Février 1942

par

JOSEPH LIGNON

né le 28 Novembre 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. CRISTOL, Professeur, *Président*.
JANBON, Professeur.
CARRÈRE, agrégé.
MONNIER, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1942

**Contribution à l'étude
de l'Elimination des Sulfamides
chez le sujet normal**

Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 19 Février 1942

par

JOSEPH LIGNON

né le 28 Novembre 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS
DE LA THÈSE

{ MM. CRISTOL, Professeur, *Président*.
JANBON, Professeur.
CARRÈRE, agrégé.
MONNIER, agrégé. }

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1942

PROFESSEURS

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIÈRE.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	RIMBAUD.
	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
	RICHE.
	P. DELMAS.
	EUZIÈRE, <i>doyen honoraire</i> .
Clinique obstétricale	BOUDET.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MARGAROT.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	ETIENNE.
Clinique de dermatosyphiligraphie	JEANBRAU.
Clinique des maladies des voies urinaires	LAPEYRE.
Clinique gynécologique	DÉJEAN.
Clinique ophtalmologique	TERRACOL.
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxilo-faciale	LAMARQUE.
Radiologie (ch. de c.)	LAUX.
Anatomie (ch. de c.)	GRANEL.
Histologie (ch. de c.)	AIMES.
Propédeutique chirurgicale (ch. de c.)	

HONORARIAT

Professeurs honoraires :

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS, GALAVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES,
GRYNFELT.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe	MM. MOURGUE-MOLINES. <i>agr.</i>
Médecine opératoire	ROUX, <i>agrégé</i> .
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Accouchements	CADÉRAS DE KERLEAU, <i>ag</i>
Clinique de la tuberculose	VIDAL, <i>professeur</i> .
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, <i>agrégé</i> .
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .
Stomatologie	Dr FERRIER, <i>ch. de c.</i>
Histoire naturelle médicale	HARANT, <i>agrégé</i> .

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine, MM. P. RIMBAUD.	Chirurgie	MM. MOURGUE-MOLINES.
BOUCOMONT.		GUIBAL.
BERT.		ROUX.
Urologie, TRUC,	Chimie	MONNIER.
Bactériologie CARRÈRE.	Obstétrique	CADÉRAS DE KERLEAU.
	Histoire naturelle,	
	méd. et Parasitologie	HARANT.
	Chargé d'agrégation	LAFON.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CRISTOL, Prof., *Président*.
JANBON, Professeur.

MM. CARRÈRE, *Agrégé*.
MONNIER, *Agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

mort pour la France.

A MA MÈRE

*qui a fait de notre éducation et de
notre instruction le souci constant et le
but unique de sa vie de sacrifices.*

*Faible témoignage de mon affection
filiale et de ma plus profonde recon-
naissance.*

A MON FRÈRE LE DOCTEUR PIERRE LIGNON

*qui m'a guidé dans mes études avec
une affectueuse sollicitude. Gage de ma
reconnaissance et de mon affection.*

A MON FRÈRE GEORGES LIGNON

avec tout mon amour fraternel.

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CRISTOL,

Professeur de Chimie biologique médicale et Toxicologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier

*qui a bien voulu nous inspirer ce
travail et nous recevoir dans ses labo-
ratoires.*

*Hommage de respectueuse reconnais-
sance.*

A MON JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE LAZERGES

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine

avec mes remerciements.

INTRODUCTION

Bien que la découverte des sulfamides soit de date récente, les recherches dans ce domaine ont été à la fois très nombreuses et très importantes.

L'élimination sulfamidique, à juste titre, a donné lieu à certains travaux. Mais un tel problème, dont les aspects sont essentiellement divers, est à la fois vaste et complexe, aussi ne faut-il point s'étonner que bien des résultats soient encore incomplets (2), d'autres même en apparence contradictoires.

La plupart des auteurs, il est vrai, ont étudié l'élimination des sulfamides chez les sujets atteints de maladies diverses et en ayant ingéré des doses inégales, leurs résultats sont de ce fait difficilement comparables.

Un travail méthodique d'ensemble sur l'élimination sulfamidique paraît d'autre part ne pouvoir être effectué sans qu'une étude préliminaire ait permis de préciser ce qui se passe chez les sujets normaux.

Nous avons donc entrepris l'étude de l'élimination de quelques sulfamides chez des sujets normaux.

Ce travail a été réalisé dans les laboratoires de Monsieur le Professeur CRISTOL, qui n'a cessé depuis le jour où il nous a reçu de nous entourer d'une très bienveillante sollicitude. Qu'il veuille agréer ici de notre fervente gratitude l'hommage le plus respectueux.

Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Professeur JANBON, à Monsieur le Professeur agrégé CARRÈRE, et à Monsieur le Professeur agrégé MONNIER qui ont bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur le Docteur MAROT, médecin des Hôpitaux militaires, qui, avec bienveillance, a facilité et permis la poursuite de ces recherches.

Que le Docteur Pierre LAZERGES, chef de laboratoire à la Faculté de Médecine, trouve ici l'expression de nos remerciements pour l'aide et les conseils qu'il a apportés dans l'élaboration et la rédaction de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

I. — LIMITES ET PLAN DU TRAVAIL.

Les quelques recherches dont nous allons exposer les résultats nous ont permis d'établir quelques comparaisons entre certaines sulfamides quant à leur élimination urinaire chez l'homme sain. Toute étude sur de tels agents thérapeutiques dont l'importance augmente de jour en jour, nous a paru, pour être correcte, ne pouvoir être faite sans que, par des expériences renouvelées, des sulfamides de constitution différente soient successivement essayées.

Dans un pareil problème, il était en effet nécessaire d'être à même de pouvoir préciser si les constatations éventuellement faites relevaient uniquement du noyau sulfamidique ou au contraire d'une action spécifique propre à chacun des corps employés.

D'autre part, afin que nos résultats soient parfaitement comparables entre eux, il était indispensable que les divers sujets d'expériences soient dans des états physiologiques semblables et qu'ils aient absorbé, dans des conditions identiques, la même dose d'une sulfamide déterminée.

Il fallait aussi que les différents composés étudiés soient expérimentés non pas à partir de sujets différents mais à partir d'un même sujet, ceci afin de supprimer dans l'interprétation de nos résultats le coefficient personnel.

C'est en tenant compte de ces diverses considérations que nous avons pu étudier, chez des sujets ayant respectivement absorbé par voie buccale, une dose unique de un gramme, l'élimination de trois sulfamides différentes (la p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F.), la p.-amino-phényl-sulfaminopyridine (693 M.B.) et la p.-amino-phényl-sulfaminothiazol (2090 R.P.).

Nos expériences ont porté sur des sujets dont les fonctions rénales et hépatiques avaient été vérifiées normales.

Tel est le sens général de notre travail dont l'exposé sera divisé de la façon suivante :

Nous rappellerons tout d'abord dans le présent chapitre les caractéristiques chimiques des sulfamides étudiées, nous y préciserons notre protocole expérimental et nous y décrirons enfin la technique du dosage utilisé.

Nous signalerons ensuite nos résultats chez des sujets normaux, puis nous comparerons ces résultats entre eux.

Nous dégagerons enfin les conclusions générales que permet cette étude.

II. — CARACTÉRISTIQUES DES SULFAMIDES ÉTUDIÉES.

Parmi les trois sulfamides qui ont été utilisées au cours de ce travail, une place toute particulière doit être accordée du point de vue chimique tout au moins à la p.-amino-phényl-sulfamide, dont les diverses sulfamides d'usage thérapeutique actuellement quasi-quotidien ne sont que des dérivés de substitution.

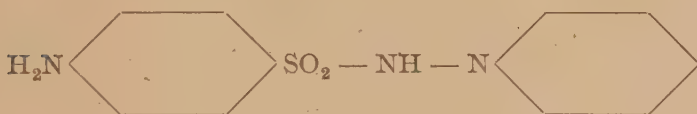
Rappelons en effet que ce composé, qui en 1935 fut reconnu par MM. et Mme J. TREFOUEL, NITTI et BOVER (7), comme étant la partie active des azoïques dans les streptococcies et étudié par ces mêmes auteurs sous le numéro 1162 F, contient dans

sa molécule ainsi que l'indique sa formule, un noyau benzène de part et d'autre duquel se trouvent respectivement un groupe aminé et un groupe sulfamidé.



En partant de cette sulfamide et par substitution sur ces deux groupes, de très nombreux corps ont pu être réalisés.

C'est ainsi que la p-amino-phényl-sulfaminopyridine ou « Sulfopyridine » (693 M.B.) dérive de ce dernier corps par substitution du noyau pyridine, à un atome d'hydrogène de son groupe sulfamide. :



tandis que la p-amino-phényl-sulfaminothiazol ou « Sulfathiazol » (2090 R.P.) en dérive par substitution du noyau thiazol à ce même atome d'hydrogène.

Le thiazol dans le sulfothiazol tient ainsi exactement la place de la pyridine dans la sulfopyridine.



Telles sont brièvement rappelées les caractéristiques chimiques de ces quelques corps qui ont servi de base à ce travail dont nous allons décrire le protocole d'expériences.

III. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.

Chacun de nos sujets en expérience a pris, après avoir complètement vidé sa vessie, une dose unique de un gramme de sulfamide, ceci par voie buccale, le matin à huit heures alors qu'il était à jeun.

La sulfamide ingérée a été dosée dans les urines fractionnées, recueillies toutes les deux heures, durant les dix premières heures, et ensuite suivant des périodes plus longues (la récolte a été rigoureusement contrôlée) à partir du moment de l'ingestion et jusqu'à sa disparition complète. Deux prises de sang, d'autre part, ont été effectuées, l'une à 9 h. 30 et l'autre à 10 h. 30, la sulfamide a pu être ainsi dosée dans le sang 1 h. 30 et 2 h. 30 après l'ingestion.

Sur les mêmes sujets nous avons successivement expérimenté à 15 jours d'intervalle les trois sulfamides qui font l'objet de cette étude et dont nous avons précédemment décrit les caractéristiques chimiques.

IV. — TECHNIQUE EMPLOYÉE.

La première méthode employée pour doser les sulfamides dans les liquides biologiques fut celle décrite par MARSHALL (6).

Cette méthode, indiquons-le, comporte après défécation la diazotation du liquide et la copulation du diazoïque avec la diméthyl- α -naphtylamine, la coloration du composé ainsi obtenu étant ensuite comparée à celle d'une gamme d'étalon.

Les diverses méthodes décrites depuis, tout en étant basées sur ce même principe, ont cependant été appliquées selon les auteurs avec différentes particularités de techniques.

C'est ainsi qu'à la copulation par la diméthyl- α -naphtylamine, certains auteurs ont substitué la copulation par le β -naphthol EMERSON et CUTTING (6), d'autres celles par le sulfamate d'am-

monium (DUBOST et ALLINE) (2). Mais ainsi que l'a fait remarquer SERVANTIE, on a pu cependant noter pour ces différentes méthodes des causes d'erreur assez importantes provenant du fait que les colorations obtenues ne sont pas stables et sont d'autre part, par suite de teintes parasites, difficilement comparables aux étalons traités simultanément.

C'est en tenant compte de ces diverses anomalies que PAGET (4) a pu mettre au point une méthode qui, opérant la copulation avec du thymol, évite ces diverses causes d'erreur, méthode qui a été employée pour tous nos dosages.

Technique de Paget.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE.

Le principe de cette méthode réside essentiellement dans une diazotation de la fonction amine libre suivie d'une copulation du diazoïque avec le thymol en solution alcaline ; le dosage étant terminé par la comparaison de la coloration obtenue à celle d'une gamme d'étalons préparée simultanément.

RÉACTIFS NÉCESSAIRES.

1^o Réactif de Moog = Solution d'acide trichloracétique à 20 p. 100 ;

2^o Solution de nitrite de sodium à 1 p. 1.000 ;

3^o Solution alcaline de thymol :

Thymol 0,50

Soude normale q. s. pour 50 cm³

Cette solution doit être préparée extemporairement. Elle peut cependant être conservée plusieurs jours en flacons jaunes.

4^o Solution d'urée à 10 p. 100 ;

5^o Solution à 0,10 p. 1.000 de la sulfamide à doser.

Technique.

DOSAGE DE LA SULFAMIDE LIBRE DANS LES URINES.

Un cm^3 d'urine (1) exactement mesuré, est versé dans un tube à essai et porté à 7 cm^3 avec de l'eau distillée ; puis additionné de un cm^3 de réactif de Moog. Après une légère agitation, un cm^3 de solution de nitrite est versé dans le tube à essais. Après une nouvelle agitation et un repos de trois minutes, 2 cm^3 de solution d'urée à 10 p. 100 sont encore ajoutés. Le tout étant laissé en contact cinq minutes, on additionne alors l'ensemble de 5 cm^3 d'une solution alcaline de thymol.

La coloration obtenue est comparée, après deux minutes, à celle des étalons d'une gamme identiquement préparée et dont le titre varie entre 1 et 5 milligrammes.

DOSAGE DE LA SULFAMIDE TOTALE (SULFAMIDE LIBRE + SULFAMIDE COMBINÉE) DANS LES URINES.

Ce dosage est effectué sur un cm^3 d'urine (2) préalablement hydrolysé. Dans ce but, un cm^3 d'urine est prélevé dans un tube en pyrex et additionné de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 ; le tube bouché est porté au bain-marie bouillant durant trente minutes. Après refroidissement et neutralisation du liquide avec de la soude au quart, le dosage est conduit suivant la technique qui vient d'être décrite pour doser la sulfamide libre.

La quantité de sulfamide combinée est obtenue par différence entre la sulfamide totale et la sulfamide libre.

(1) Dans les cas de forte concentration sulfamidique on opère sur 1 cm^3 d'urine diluée.

(2) Dans les cas de forte concentration sulfamidique on opère sur 1 cm^3 d'urine diluée.

DOSAGE DES SULFAMIDES DANS LE SANG.

Le dosage des sulfamides dans le sang est effectué suivant les techniques déjà décrites, à la différence près que l'on opère dans tous les cas, qu'il s'agisse de la sulfamide totale ou de la sulfamide libre, sur 2,5 cm³ de filtrat trichloracétique obtenu de la façon suivante :

3 cm³ de sérum sont additionnés de 9 cm³ d'eau distillée et après agitation, de 3 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100. Le mélange ainsi obtenu est filtré après 5 minutes de repos.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION SULFAMIDIQUE URINAIRE CHEZ LES SUJETS NORMAUX.

A la lumière de nombreuses publications parues ces dernières années, il y a tout lieu actuellement de penser que les altérations d'ordre pathologique du milieu intérieur de l'organisme ont une forte répercussion sur l'élimination des sulfamides qu'elle modifie entièrement.

Pour pouvoir étudier tout d'abord et comparer par la suite l'élimination de certaines sulfamides, — ceci en supprimant l'élément « maladie » dont l'action dans le problème qui nous occupe est essentiellement variable et d'ailleurs encore mal définie, — il était donc indispensable de s'adresser à des sujets absolument normaux.

Nos expériences ont porté sur huit jeunes recrues mises en observation aux salles militaires des Cliniques Saint-Eloi (service du Médecin-commandant MAROT (1) en vue de la détermination de leur aptitude au service. Tous avaient été reconnus

(1) Les résultats de ces expériences ont fait déjà l'objet d'une communication de MM. P. CRISTOL, P. MONNIER, MAROT et P. LAZERGES (1).

aptes en raison de l'intégrité de leurs divers organes et appareils. Leur bon fonctionnement hépatique et rénal qui nous intéresse spécialement dans cette étude avait donc été minutieusement vérifié chez chacun d'eux.

Ces sujets par conséquent avaient toutes les qualités requises pour permettre nos recherches.

Sur ces huit sujets, il a été effectué, suivant le protocole expérimental déjà décrit, vingt-quatre essais.

Sur quatre d'entre eux, en effet, qui ne se sont prêtés qu'à une double épreuve, nous avons pu successivement étudier l'élimination du 693 M.B. (1) et du 1162 F (1), alors que sur les quatre autres nous avons, dans les mêmes conditions, successivement étudié non seulement l'élimination du 693 M.B. et du 1162 F, mais encore celle du 2090 R.P. (1).

Rappelons que par des dosages effectués sur des urines fractionnées à la suite d'une ingestion de un gramme de sulfamide, nous avons pu préciser non seulement la vitesse et le rythme de l'élimination sulfamidique, mais encore les différentes formes (forme libre et forme combinée) sous lesquelles elle se produit. Il a été ainsi permis de suivre au cours de cette élimination les variations du pourcentage de la sulfamide combinée par rapport à la sulfamide totale.

Pour rendre plus clair l'exposé de ces quelques recherches, nous avons pour chaque sujet, réuni dans un même tableau d'ensemble les résultats des divers essais auxquels il s'était prêté.

Les résultats de nos huit séries d'expériences sont ainsi respectivement rassemblés dans les tableaux numérotés de I à VIII, les planches A. B. C. contenant respectivement les résultats trouvés pour la sulfapyridine, l'aminophénysulfamide et le sulfathiazol.

(1) Les produits ont été employés sous les formes suivantes : 693 M.B. : Dagénan ; 1162 F. : Septoplix ; 2090 R.P. : Sulfathiazol (thiazomide).

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

DAGÉNAN

Heures	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Dagénan total (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport	Sulfamide combinée Sulfamide totale
8 à 10	185	100	18,5	18,5	100	néant		
10 - 12	215	1000	215.	233,5	900	100	10,00	
12 - 14	185	760	138,75	372,25	680	80	10,5	
14 - 16	45	580	26.	398,25	460	120	20,6	
16 - 18	75	450	33,75	432,00	360	90	20,00	
18 - 8	1500	180	165.	597,00	120	60	33,3	
8 - 10	50	530	26,5	623,50	370	160	30,1	
10 - 12	100	210	21.	644,50	130	80	38,09	
12 - 14	1200	230	57,5	702,00	130	100	43,4	
14 - 16	150	240	36.	738,00	120	120	50,00	
16 - 18	190	260	49,4	787,40	140	140	53,8	
18 - 8	1000	20	20.	807,40	5	15	75,00	

SANG

total

mg. par litre

libre

combiné

SEPTOPLIX

Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Septoplix total (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport	Sulfamide combinée Sulfamide totale
300	840	252.	252.	590	250	29,7	
76	800	60,8	312,8	560	240	30,00	
150	400	60.	372,8	280	120	30,00	
200	250	50.	422,8	170	80	32,00	
130	200	26.	448,8	120	80	40,00	
1145	100	114,5	563,3	50	50	50,00	
110	370	40,7	604,00	180	190	51,3	
50	420	21.	625,00	170	250	59,5	
65	540	34,9	659,90	220	320	59,2	
0	0	0	659,90	0	—	—	
200	240	48.	707,90	70	170	70,8	
1200	20	24.	731,90	néant	20	100	

SANG

total

mg. par litre

libre

combiné

Heures	DAGÉNAN												SEPTOPLIX											
	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.) par litre	Sulfamide totale (mg.) éliminée	Dagénan total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.) par litre	Sulfamide totale (mg.) éliminée	Septoplax total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale									
8 à 10	400	20	8.	8.	20	néant			250	800	200.	200.	480	320	40									
10 - 12	125	2000	250.	258.	1800	200	10		100	1700	170.	370.	1000	700	41,1									
12 - 14	185	500	93.	351.	400	100	20.		205	200	41.	411.	110	90	45.									
14 - 16	250	180	45.	395.	110	40	22,2		480	206	93.	507.	100	100	50.									
16 - 18	185	280	51,8	447,8	190	90	32,5		260	250	65.	572.	120	130	52.									
18 - 8	260	440	114,4	562,2	300	140	31,7		125	210	26,25	598,25	100	110	52,3									
8 - 10	550	60	33.	595,2	40	20	33,3		550	60	33.	631,25	20	40	66,6									
10 - 12	320	100	32.	627,2	60	40	40.		420	120	50,4	681,65	50	70	58,3									
12 - 14	145	100	14,5	641,7	60	40	40.		320	80	25,6	707,25	30	50	62,5									
14 - 16	150	230	34,5	676,2	110	120	52,1		125	150	18,75	726,00	60	90	60.									
16 - 18	100	200	20.	696,2	80	120	60.		250	140	35.	761,00	40	100	71,4									
18 - 8	1205	220	61.	757,2	70	150	68,1		130	120	15,2	776,20	20	100	80.									
									100	130	13.	789,20	10	120	92,3									
	SANG				total	libre	combiné	mg.	SANG				total	libre	combiné	mg. par litre								
	9 h. 30	25	25	25	néant	néant			9 h. 30	20	15	5	5	5										
	10 h. 30	25	25	25	néant	néant			10 h. 30	10	5	5	5											

	DAGÉAN						SEPTOPLIX						
Heures	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Dagéan total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	VOLUME des urines cm³	Sulfamide totale (mg.) par litre	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Septoplax total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale
8 à 10	25	5.	5.	20	5	20	200	1100	297.	297.	660	440	40
10 - 12	430	212,5	217,5	350	80	18,6	500	600	120.	417.	360	240	40
12 - 14	450	135.	352,5	360	90	20	300	110	26.	443.	60	50	45,4
14 - 16	300	84.	436,5	240	60	20	280	500	125.	568.	300	200	40.
16 - 18	100	25.	461,5	70	30	30	250	800	88,5	656,5	400	400	50.
18 - 8	200	110.	571,5	150	50	25	500	500	50.	706,5	240	260	52.
8 - 10	100	28.	599,5	60	40	40	270	360	28,8	735,3	160	200	55,5
10 - 12	75	18,75	618,2	545	30	40	200	280	42.	777,3	110	170	60.
12 - 14	300	15.	633,25	180	120	40	50	250	50.	827,3	100	150	60.
14 - 16	150	30.	663,25	70	80	53,3	200	600	30.	857,3	180	420	70.
16 - 18	225	123,75	787,00	80	145	64,4	550	100	30.	887,3	20	80	80.
18 - 8	0	0	—	—	—	—	600	20	7.	894,3	néant	20	100.
	SANG	total	mg. par litre	libre	combiné			SANG		total	mg. par litre	libre	combiné

DAGÉNIAN

SEPTOPIX

Heures	DAGÉNIAN					SEPTOPIX								
	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.) par litre	Sulfamide totale (mg.) éliminée	Dagéniat total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.) par litre	Sulfamide totale (mg.) éliminée	Septopix total (mg.) réellement éliminé	Sulfamide libre (mg.) par litre	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale
8 à 10	765	35	26,77	26,77	35	néant		250	800	200.	260.	480	320	10.
10 - 12	125	2000	250.	276,77	2000	néant		130	800	104.	304.	460	310	42,5
12 - 14	185	600	111.	387,77	540	60	10	150	600	90.	391.	310	260	13,3
14 - 16	225	250	56,25	444,02	220	30	12	270	100	27.	421.	60	10	10.
16 - 18	170	200	31	478,02	160	40	20	225	70	15,7	436,7	30	40	57,1
18 - 8	170	300	51.	529,02	240	60	20	310	420	130,2	566,9	220	200	47,6
8 - 10	1250	60	75.	604,02	50	10	16,6	600	20	32.	598,9	10	10	50.
10 - 12	400	80	32.	636,02	50	30	37,5	30	890	18,7	617,6	440	450	50,5
12 - 14	105	70	7,35	643,37	40	30	42,8	125	310	42,5	660,1	130	210	61,7
14 - 16	175	90	15,75	659,12	50	40	14,4	150	280	42.	702,1	100	180	64,3
16 - 18	260	70	18,2	677,32	30	10	57,1	170	180	30,6	732,7	40	140	71,1
18 - 20	185	120	22.	699,32	50	70	58,3	150	220	33.	765,7	40	180	80.
20 - 8	1350	10	13,5	712,82	—	10	100	1000	20	20.	785,7	néant	20	100.
SANG														
total					libre	combiné	mg. par litre	SANG					total	libre combiné
9 h. 30					15	néant	mg. par litre	9 h. 30					20	5
10 h. 30					15	néant		10 h. 30					10	5

Heures	DAGÉNAN						SEPTOPLIX						THIAZOMIDE						SANG	total	mg. par litre libre	combiné
	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée / Sulfamide totale	Sulfamide totale (mg.)	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée / Sulfamide totale	Sulfamide totale (mg.)	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée / Sulfamide totale					
8 à 10	110	220	24,2	210	10	4,54	200	1200	240	750	450	37,5	160	1400	224	670	830	59,2				
10 - 12	250	850	236,7	840	10	1,1	250	500	365	300	200	40	240	1100	264	500	600	54,5				
12 - 14	280	730	20,44	500	230	31,5	430	125	54	70	55	44	210	220	46,2	534,2	180	140	53,1			
14 - 16	100	500	307,14	350	150	30	250	240	60	140	100	41,6	220	210	46,2	580,4	80	130	61,9			
16 - 18	100	500	357,14	300	200	40	125	270	33,7	150	120	44,4	150	230	34,5	614,9	80	150	65,2			
18 - 8	560	340	547,54	200	140	41,1	700	120	84	50	70	58,3	800	240	112	726,9	80	160	66,6			
8 - 10	120	260	31,2	160	100	38,5	700	130	91	50	80	61,5	300	120	36	762,9	30	90	75			
10 - 12	180	190	612,94	90	100	52,6	220	140	30,8	40	100	71,4	260	130	33,8	796,7	40	90	60,2			
12 - 14	210	220	659,14	100	120	54,5	230	130	29,9	40	90	69,2	240	110	26,4	823,1	20	90	81,8			
14 - 16	350	150	711,64	60	90	60	240	120	28,8	30	90	75	230	110	25,3	848,4	10	100	90,9			
16 - 18	400	160	775,64	60	100	66,6	260	110	28,6	805,8	10	90,9	220	120	26,4	874,8	10	110	91,6			
18' - 8	1400	30	817,64	10	20	66,6	1280	20	25,6	831,4	0	100	990	10	9,9	884,7	0	10	100			

DAGÉNIAN

SEPTOPLIX

THIAZOMIDE

Heures	DAGÉNIAN						SEPTOPLIX						THIAZOMIDE					
	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.)	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale
8 à 10	220	130	28,6	125	5	38,6	500	200	250.	120	80	40	1060	300	318.	160	160	53,3
10 - 12	200	1100	220.	1100	néant	—	500	100	125.	60	40	40	500	200	100.	120	80	40.
12 - 14	210	600	126.	540	60	10.	80	500	100.	300	200	40.	125	400	50.	240	160	40.
14 - 16	30	700	121.	560	140	20.	100	400	100.	200	200	50.	100	300	30.	120	180	60.
16 - 18	70	300	21.	220	80	26,6	145	100	36,25	40	60	60.	25	1200	30.	500	700	58,3
18 - 8	750	220	165.	120	100	45,4	1050	40	105.	10	30	75.	1100	25	27,5	10	15	60.
8 - 10	200	170	34.	90	80	47.	0	0	—	—	—	—	325	65	21,12	15	50	78,4
10 - 12	70	160	11,2	80	80	50	350	60	52,50	20	40	66,6	250	75	18,75	15	60	80.
12 - 14	80	180	14,4	80	100	55,5	175	60	26,25	10	50	83,3	50	800	40.	160	640	80.
14 - 16	250	230	57,5	100	130	56,5	125	40	12,50	10	30	75.	250	140	35.	20	120	85,7
16 - 18	250	220	55.	90	130	59.	100	40	10.	néant	40	100	20	1000	20.	100	900	90.
18 - 8	1200	20	24.	5	15	75.	1500	10	37,50	néant	10	100	1400	15	21.	néant	15	100.
			total	mg. par litre libre	combiné			SANG		total	mg. par litre libre	combiné		SANG		total	mg. par litre libre	combiné

Heures	DAGÉAN						SEPTIPLIX						THIAZOMIDE													
	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Dagénan total éliminé (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Septoplrix total éliminé (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale	Volume des urines cm ³	Sulfamide totale (mg.)	Sulfamide totale éliminée (mg.)	Thiazomide totale (mg.)	Sulfamide libre (mg.)	Sulfamide combinée (mg.) par litre	Rapport Sulfamide combinée Sulfamide totale					
8 à 10	200	25	5.	5.	25	néant		80	3000	240.	240.	2100	900	30	160	2000	200.	800	1200	60.						
10 - 12	100	2500	250.	255.	2500	néant		60	4000	240.	480.	2600	1400	35	120	1000	120.	300	700	70.						
12 - 14	250	200	50.	305.	250	néant		75	300	22.5	502,5	160	140	46,6	80	1200	96.	480	720	60.						
14 - 16	180	600	108.	413.	170	10	1,66	150	340	51.	553,5	190	150	44,1	140	500	70.	190	310	62.						
16 - 18	350	140	49.	462.	120	20	14,2	220	200	44.	597,5	110	90	45.	190	300	57.	100	200	66,6						
18 - 8	600	250	150.	612.	175	75	30.	400	300	120.	617,5	150	150	50.	600	200	120.	60	140	70.						
8 - 10	125	10	1,2	613,2	5	5	50.	200	500	100.	717,5	250	250	50.	450	200	90.	753.	40	160	80.					
10 - 12	260	200	52.	665,2	100	100	50	160	150	24.	741,5	60	90	60.	500	100	50.	803.	20	80	80.					
12 - 14	240	200	48.	713,2	90	110	55.	180	150	27.	768,5	50	100	66,6	100	100	10.	813.	10	90	90.					
14 - 16	150	100	15.	728,2	40	60	60.	80	600	48.	816,5*	160	440	73,3	90	200	18.	831.	20	180	90.					
16 - 18	220	100	22.	750,2	30	70	70.	100	500	50.	866,5	100	400	80	200	200	40.	871.	néant	200	100.					
18 - 8	1000	30	30.	780,2	10	20	66,6	800	60	48.	914,5	néant	60	100	700	10	7.	878.	néant	10	100.					
SANG						mg. par litre						SANG						mg. par litre								
						total						total						total								
						libre						libre						libre								
						combiné						combiné						combiné								
9 h. 30						20	9 h. 30						20	9 h. 30						30	25					
10 h. 30						20	10 h. 30						15	10 h. 30						20	15					

I. — ÉLIMINATION DE LA SULFAPYRIDINE (693 M.B.)

La parfaite concordance de nos résultats au sujet de l'élimination de la sulfapyridine permet de dégager les faits suivants :

1° L'élimination de cette sulfamide commence dès la première heure qui suit son ingestion et ne dure que quarante-huit heures, la quantité totale de sulfamide éliminée variant pour nos expériences entre 70 et 80 pour 100 de la dose ingérée.

2° Il importe cependant de noter que cette élimination qui est extrêmement faible durant les deux premières heures, devient au contraire véritablement importante entre la deuxième et quatrième heure, période durant laquelle, d'après les chiffres calculés, il se produit dans les urines une véritable « débâcle sulfamidique ».

La quantité de sulfamide totale éliminée à la fin de la deuxième heure est en effet maxima pour l'observation n° 4, où elle n'est cependant que de 26,7 mg. Alors qu'à la fin de la quatrième heure cette même quantité varie entre 217,5 mg. (observation n° 3) et 276,77 mg. (observation n° 4), représentant donc sensiblement déjà le quart de la dose ingérée.

Passée cette heure le rythme de l'élimination qui devient extrêmement faible ne cesse alors de décroître et au bout de vingt-quatre heures il n'y a que cinquante pour cent de la dose ingérée qui est éliminé.

Le fait que l'élimination de la sulfapyridine n'est véritablement forte qu'entre la deuxième et quatrième heure qui suit

son ingestion, explique que la teneur du sang en cette sulfamide, ainsi que l'indiquent nos résultats, soit pour chaque expérience rigoureusement la même, 1 h. 30' et 2 h. 30' après l'ingestion.

3° Le pourcentage de sulfamide combinée par rapport à la sulfamide totale ne cesse d'augmenter dans les urines d'une façon régulière du début à la fin de l'expérience, cependant, tandis qu'aux premières heures, il est extrêmement faible, la sulfamide s'éliminant entièrement sous forme libre, au bout de vingt-quatre heures il varie déjà pour nos huit expériences entre 90 pour 100 et 45,4 pour 100, pour n'atteindre à la quarante-huitième heure que des valeurs comprises entre 64,4 pour 100 et 75 pour 100.

Un seul cas aberrant devant être noté pour l'observation n° 4 où nous n'avons pas retrouvé à la quarante-huitième heure dans les urines de sulfamide libre.

* *
* *

En résumé, il ressort de ces résultats que un gramme de sulfapyridine absorbé par un sujet normal donne lieu à une élimination qui dure quarante-huit heures, qui est d'une intensité maxima entre la 2^e et la 4^e heure et qui quantitativement correspond à 75 pour 100 de la dose ingérée, alors que qualitativement la sulfamide combinée étant absente des urines dans les premières heures, augmente régulièrement pour représenter en fin d'émission 75 pour 100 de la sulfamide totale éliminée.

II. — ÉLIMINATION DE LA P-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE

(1162 F.)

Des constatations différentes mais cependant tout aussi nettes que celles qui ont pu être faites pour la sulfapyridine doivent être notées pour le 1162 F.

Remarquons tout d'abord que l'élimination de cette dernière sulfamide dure quarante-huit heures, comme celle de la sulfapyridine, la quantité globale du composé éliminé étant encore pour ce corps de l'ordre de 73 à 89 pour 100 du produit ingéré.

Il convient cependant d'insister sur le fait que l'élimination de ce dernier produit s'effectue suivant un mode nettement différent de celui de la sulfapyridine. Deux points particuliers méritent en effet d'être notés :

1) L'élimination moyenne du 1162 F se produit dès les deux premières heures qui suivent l'ingestion de ce corps, la quantité totale de sulfamide éliminée étant déjà en effet de 200 mg. (obs. n° 4) et même de 300 mg. (obs. n° 6) dès la fin de la deuxième heure, le rythme de cette élimination diminuant ensuite jusqu'à la fin de l'expérience. Parallèlement à cette élimination du 1162 F qui est beaucoup plus rapide que celle du 693 M.B., on constate 2 h. 30' après l'ingestion de la sulfamide une baisse du taux sanguin sur celui trouvé seulement 1 h. 30' après l'ingestion. Ce fait semble donc contrôler nos résultats sur l'élimination urinaire.

2) La quantité de 1162 F combiné qui dans les urines est déjà de trente et même quarante pour cent de celle de la sulfamide totale dès les premières heures, augmente au cours de l'élimination de telle manière qu'à la 48^e heure on ne trouve généralement plus de 1162 F libre.

Il est donc clair que un gramme de 1162 F absorbé par un sujet normal est éliminé comme la sulfapyridine en quarante-huit heures, 80 p. 100 étant encore retrouvé dans les urines. Contrairement à ce qui se passe pour la sulfapyridine, l'élimination maxima se produit dans les deux premières heures qui suivent l'ingestion du produit et la conjugaison semble se faire d'une façon plus rapide et plus complète.

III. — ÉLIMINATION DU SULFATHIAZOL (2090 R.P.).

Nos résultats nous permettent de constater pour le sulfathiazol un mode d'élimination présentant encore certaines divergences avec les modes d'élimination sulfamidique précédemment décrits.

Si, en effet, ainsi que l'indiquent nos résultats, le sulfathiazol s'élimine comme le 693 M.B. et le 1162 F, en quarante-huit heures, 71 à 88 pour 100 de la dose ingérée étant retrouvés dans les urines, les deux remarques suivantes doivent cependant être faites quant à sa rapidité d'élimination et de conjugaison :

1) Comme pour le 1162 F, l'élimination de cette sulfamide est extrêmement importante dès le début de l'élimination car dès la deuxième heure qui suit l'ingestion du produit on enregistre des quantités de sulfamides éliminées variant entre 224 et 318 mg.

Signalons alors que le taux sanguin pour cette sulfamide 1 h. 30' après l'ingestion est nettement plus élevé que celui respectivement noté pour le 693 M.B. et le 1162 F, une baisse nette étant enregistrée pour la deuxième prise de sang (2 h. 30 après l'ingestion).

2) Dès les premières heures de l'élimination, d'autre part, cinquante pour cent au moins du sulfathiazol urinaire est sous forme combinée et aux dernières heures de l'élimination, comme pour le 1162 F, on ne trouve plus de sulfamide libre dans les urines.

Il semble donc que le 2090, qui a un rythme d'élimination du même ordre que celui du 1162 F, se conjugue d'une façon encore plus rapide que ce dernier produit.

CHAPITRE III

COMPARAISON ENTRE L'ÉLIMINATION DES DIVERSES SULFAMIDES ÉTUDIÉES.

Il convenait de terminer ce travail en établissant quelques comparaisons entre les modes d'élimination des diverses sulfamides expérimentées (693 M.B., 1162 F, 2090 R.P.).

Deux sortes de comparaisons doivent alors être faites.

En considérant tout d'abord la vitesse d'élimination de ces diverses sulfamides, le 693 M.B. semble avoir tendance à s'éliminer plus lentement que le 1162 F et le 2090 R.P. puisque à l'inverse de ces dernières sulfamides dont l'élimination est extrêmement forte entre la première et la deuxième heure, son élimination réelle ne commence qu'à partir de la deuxième heure.

En considérant d'autre part, la forme d'élimination de ces diverses sulfamides, nous constatons que dans tous les cas, le pourcentage en sulfamide combinée ne cesse d'augmenter du début à la fin de l'élimination, mais tandis que pour le 693 M.B., aux premières heures tout au moins, la sulfamide combinée est très peu importante et quelquefois même absente et ne représente en fin d'élimination à la 48^e heure tout au plus que 75 pour 100 du 693 M.B. total, le 1162 F et le 2090 R.P. par contre,

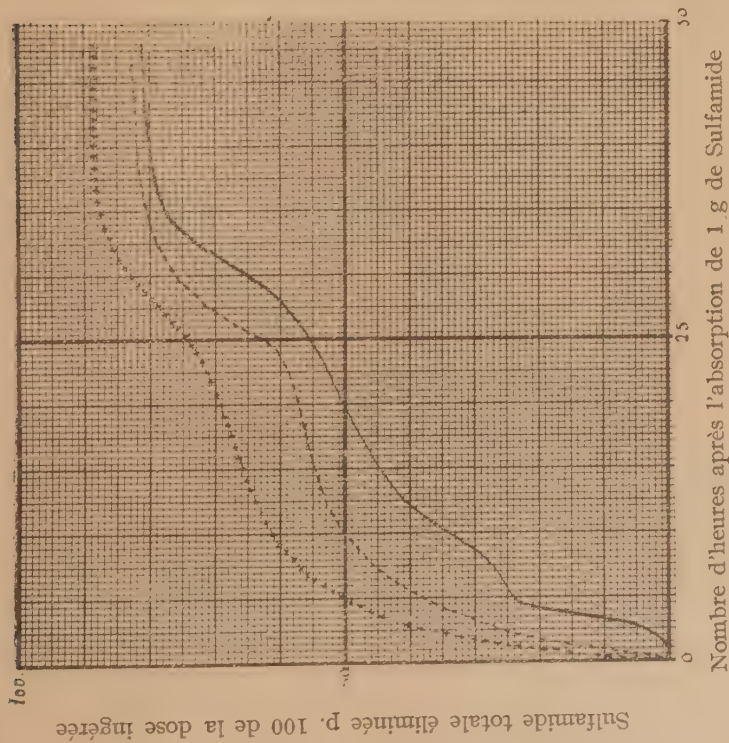
se combinent, nous l'avons vu, dès les premières heures et d'une façon d'ailleurs nettement plus importante pour le 2090 R.P. (50 pour 100 de la sulfamide combinée) que pour le 1162 F (40 pour 100 de la sulfamide combinée), ces deux derniers produits n'étant plus trouvés à l'état libre aux dernières heures de l'élimination urinaire.

Tels sont les points essentiels sur lesquels portent les différences dans l'élimination de ces diverses sulfamides. Il convient d'ailleurs de remarquer que, plus la rapidité d'élimination de ces corps est grande, plus leur conjugaison est précoce. C'est là un fait qui aurait pu être prévu si on tient compte en effet que les phénomènes de conjugaison sont ceux dont se sert l'organisme pour éliminer certains médicaments, notamment ceux à noyau phénolique.

Si nous avons pu au cours de nos recherches observer certaines différences très nettes dans le mode et la forme d'élimination de ces diverses sulfamides qui montrent que chacun d'eux semble avoir un rythme d'élimination et des possibilités de conjugaison qui lui sont caractéristiques, un fait commun à toutes nos expériences doit cependant être mis en valeur. **Quelle que soit, en effet, la sulfamide mise en cause, son élimination chez le sujet sain commence dès la première heure qui suit l'ingestion, ne dure que quarante-huit heures et est de l'ordre de 70 à 80 pour cent de la dose ingérée.**

* * *

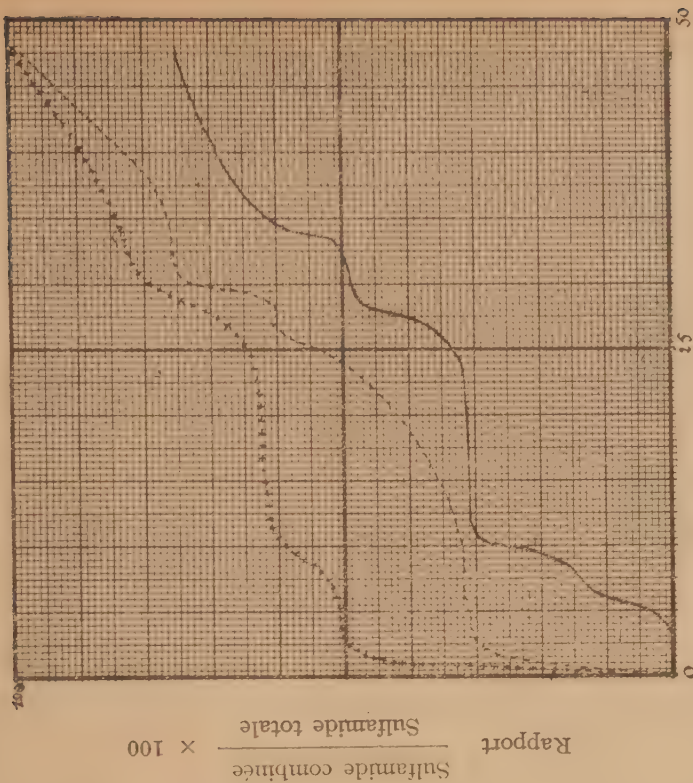
Nos expériences cependant, rappelons-le, ont été effectuées sur des sujets normaux ayant ingéré une dose extrêmement faible de sulfamide (dose unique de un gramme). Il faut donc bien se garder de généraliser trop vite nos résultats et de conclure que ce qui se passe chez nos sujets d'expériences doit se passer chez des malades ayant absorbé de fortes doses quotidiennes de sulfamides comme cela se réalise dans les traitements actuels des méningites cérébrospinales.



Nombre d'heures après l'absorption de 1 g de Sulfamide

Légende : — 693 MB
 --- 1162 F
 + + + + 2090 RP

La courbe 1 représente la vitesse d'élimination des divers sulfamides telle qu'elle a été constatée dans l'expérience n° 7.



Nombre d'heures après l'absorption de 1 g de Sulfamide

Légende : — 693 MB
 --- 1162 F
 + + + + 2090 RP

La courbe 2 représente la forme d'élimination des divers sulfamides telle qu'elle a été constatée dans l'expérience n° 6.

Il faut bien prévoir que deux éléments doivent modifier alors cette élimination : d'une part la dose maxima absorbée, d'autre part l'élément maladie qui, rappelons-le encore, semble diminuer l'importance du pourcentage de sulfamide éliminée, des communications récentes, notamment celles de M. PAGET (5) d'une part et de MM. JANBON et CHAPTAL et P. LAZERGES (3) d'autre part ont mis en évidence le fait que dans de pareils cas l'élimination des sulfamides porte sur des quantités bien inférieures à celles qui ont été administrées.

Cela pose alors le problème soit de la destruction *in vivo* des sulfamides, soit du stockage tissulaire, cette dernière hypothèse paraissant la plus vraisemblable et ayant d'ailleurs été mise en évidence, par les auteurs précités.

CONCLUSIONS

Les résultats de ces quelques recherches sur l'élimination de certaines sulfamides (693 M.B., 1162 F. et 2090 R.P.) à la suite d'une ingestion d'une dose unique de un gramme, nous permettent d'énoncer les conclusions suivantes qui paraissent se dégager nettement de cette étude.

1) Quelle que soit la constitution chimique de la sulfamide étudiée, une quantité de l'ordre de 75 à 80 pour 100 de la dose ingérée est spécialement retrouvée dans les urines au cours des quarante-huit heures qui suivent l'ingestion, après quoi on ne trouve plus de sulfamide appréciable dans les urines.

2) La rapidité d'élimination de ces sulfamides est nettement plus grande pour le 1162 C et le 2090 R.P. que pour le 693 M.B.

3) La rapidité de conjugaison de ces sulfamides augmente dans l'ordre 693 M.B., 1162 F et 2090 R.P.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CRISTOL (P.), MONNIER (P.), MAROT (R.) et LAZERGES (P.).
— De l'élimination urinaire de quelques sulfamides chez des sujets normaux. (*Communication à la Société des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 27 juin 1941.)
- (2) DUREL (P.), HALPERN (B.N.), DUBOST (P.) et ALLINE (Mlle).
— Passage dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines de l'(amino-phényl-sulfamido)pyridine. (*Presse Médicale*, n° 46, 10 juin 1939.)
- (3) a) JANBON (M.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Mort inopinée au décours d'une méningite cérébro-spinale traitée par la sulfamidopyridine à hautes doses. Blocage tissulaire de la sulfamidopyridine. (*C. R. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 2 mai 1941.)
- b) JANBON (M.), KAHN (R.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.).
— Gonococcie sulfamido-résistante. Mise en évidence d'une rétention tissulaire de la sulfamidopyridine. (*C. R. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 6 juin 1941.)
- c) JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.).
A propos d'un cas d'agranulocytose sulfamidique. Étude de la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine ; son

rôle dans la pathogénie de l'agranulocytose. (*C. R. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 6 juin 1941.)

- d) JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Le dosage des sulfamides dans la moelle sternale. Intérêt de la sulfamidomyélie comme test de la rétention rénale des sulfamides. (*C. R. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 27 juin 1941.)
- e) JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans la moelle sternale, le sang, le liquide céphalorachidien et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage. (*C. R. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, séance du 27 juin 1941.)
- (4) PAGET (M.). — Le passage des corps du type sulfamidamide libre aux conjugués dans les liquides biologiques. (*Travaux des membres de la Soc. de Chim. biol.*, tome 23, n° 1, 1941, pp. 1036-1041.)
- (5) PAGET (M.). — Recherche sur l'élimination urinaire et sur la répartition lémo-rachidienne de quelques sulfamides. (*Travaux des membres de la Soc. de Chim. biol.*, tome 23, n° 2, 1941, pp. 1218-1225.)
- (6) MARSHALL (E.K.), EMERSON (K.) et CUTTING (W.C.). — Para-amino-benzène-sulfamide ; absorption et élimination, méthode de détermination dans le sang et dans l'urine. (*J. of the Am. Med. Ass.*, 20 mars 1937, p. 953.)
- (7) TREFOUËL (M. et Mme J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du p.-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 120, n° 36, pp. 756-758.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
--------------------	---

CHAPITRE PREMIER

I. — Limites et plan du travail	11
II. — Caractéristiques des sulfamides étudiées	12
III. — Protocole expérimental	14
IV. — Techniques employées	14

CHAPITRE II

Etude de l'élimination sulfamidique urinaire chez les sujets normaux	19
Résultats expérimentaux	21
I. — Elimination de la Sulfapyridine (693 M.B.) ...	30
II. — Elimination de la p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F)	31
III. — Elimination du sulfathiazol (2090 R.P.)	33

CHAPITRE III

Comparaison entre l'élimination des diverses sulfamides étudiées	35
---	----

* * *

Conclusions	39
-------------------	----

* * *

Bibliographie	41
---------------------	----

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre:

*Contribution à l'étude de l'élimi-
nation des sulfamides chez le
sujet normal,*

par Joseph LIGNON.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 19 décembre 1941.

Le Président de la Thèse,

CRISTOL.

Vu :

Montpellier, le 20 décembre 1941.

Le Doyen,

Gaston GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 20 décembre 1941.

Le Recteur,

SARRAILH.

